

Плацентарный фактор роста у больных с ишемической болезнью сердца

А.О.Шевченко¹, С.Эль Брустани², Л.М.Гинзбург³, Ю.С.Слесарева¹,
Е.В.Шин¹, О.Ф.Природова¹, О.П.Шевченко¹

¹Российский государственный медицинский университет, кафедра кардиологии ФУВ, Москва
(зав. кафедрой – проф. О.П.Шевченко);

²Российская медицинская академия последиplomного образования, кафедра клинической лабораторной диагностики, Москва

(зав. кафедрой – проф. В.В.Долгов);

³Люберецкая районная больница №1, Московская область

(главный врач – О.Н.Исайкина)

Неоваскуляризация в атеросклеротической бляшке коронарных артерий, приводящая к внутренним кровоизлияниям, является одним из ведущих механизмов, лежащих в основе прогрессирования атеросклеротического процесса и повреждения атеросклеротической бляшки. Целью исследования явилось изучение плацентарного фактора роста PIGF как инициатора неоангиогенеза и первичного воспалительного медиатора нестабильной атеросклеротической бляшки. Уровень PIGF у 78 пациентов с различными формами ишемической болезни сердца был от 7 до 50 пг/мл, в среднем $14,3 \pm 1,1$ пг/мл. При этом у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда уровни PIGF были достоверно выше, чем у больных стабильной стенокардией и без признаков ИБС, прогноз у больных с низким уровнем PIGF был достоверно лучше, чем у больных с высоким уровнем этого маркера. Следовательно, PIGF является маркером, отражающим дестабилизацию атеросклеротической бляшки, и его определение будет способствовать выявлению лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: PIGF, атеросклеротическая бляшка, ишемическая болезнь сердца

Placenta growth factor in patients with ischemic heart disease

A.O.Shevchenko¹, S.El Brustany², L.M.Ginzburg³, Yu.S.Slesareva¹,
E.V.Sheen¹, O.F.Prirodova¹, O.P.Shevchenko¹

¹Russian State Medical University, Department of Cardiology, FDI, Moscow
(Head of the Department – Prof. O.P.Shevchenko);

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Moscow
(Head of the Department – Prof. V.V.Dolgov);

³Lyubertsy Regional Hospital No1, Moscow Region

(Chief Doctor – O.N.Isaykina)

Neovascularization in atherosclerotic plaque of coronary arteries, which leads to internal hemorrhage, is one of the main mechanisms of the progression of atherosclerotic process and in the damage of an atherosclerotic plaque. The aim of this research was to study the placenta growth factor (PIGF) as the initiator of neoangiogenesis and primary inflammatory mediator of an unstable atherosclerotic plaque. The level of PIGF in 18 patients with different forms of ischemic heart disease was 7–50 pg/ml (the average – 14.3 ± 8.5 pg/ml), while the levels of PIGF in patients with unstable angina pectoris and acute infarction were higher than in patients with stable angina pectoris and without any symptoms of ischemic heart disease ($p < 0,05$), prognosis in patients with low levels of PIGF was better than in patients with high levels of this marker ($p < 0,05$). Consequently, PIGF is the marker of atherosclerotic plaques destabilization, and its determination will contribute to revealing of patients with high cardiovascular risk.

Key words: PIGF, atherosclerotic plaque, ischemic heart disease

Для корреспонденции:

Шевченко Олег Петрович, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой кардиологии ФУВ Российского государственного
медицинского университета

Адрес: 107143, Москва, Открытое ш., квартал 40

Телефон: (499) 167-2591

E-mail: kaphedrakard@mail.ru

Статья поступила 12.10.2009 г., принята к печати 09.12.2009 г.

Неоваскуляризация в атеросклеротической бляшке коронарных артерий является одним из наиболее важных факторов, определяющих увеличение ее размеров и риск развития повреждения [1]. В результате неоваскуляризации в атеросклеротической бляшке развиваются микроскопические сосуды с тонкими стенками и склонные к разрывам, что ведет к возникновению геморрагии внутри

сосудистой стенки. Результаты работ ряда авторов свидетельствуют о наличии в нестабильных и склонных к разрывам атеросклеротических бляшках признаков кровоизлияний [2]. Показано, что внутренние кровоизлияния являются одним из основных механизмов, приводящих к быстрому прогрессированию атеросклеротических бляшек, при этом клеточная стенка эритроцитов является важным источником липидов для ядра атеросклеротической бляшки [3]. Инициация неоангиогенеза связана с активацией локального воспаления, привлечением активных клеток и разрушением межклеточного матрикса. Результаты исследований последних лет показали, что неоангиогенез способствует прогрессированию атеросклеротических бляшек и является ключевым фактором, приводящим к их дестабилизации [4, 5].

Настоящая работа посвящена изучению плацентарного фактора роста PIGF, который считают инициатором неоангиогенеза и относят к первичным воспалительным медиаторам нестабильной атеросклеротической бляшки. Плацентарный фактор роста PIGF, открытый в 1991 г., был одним из первых обнаруженных белков из семейства сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) и получил свое название вследствие высокого содержания в ткани плаценты [6, 7]. Семейство VEGF, к которому относится PIGF, является ключевым фактором ангиогенеза, участвующим в васкуляризации атеросклеротических бляшек, опухолей, и необходим как для роста первичной опухоли, так и для увеличения размеров метастазов [8]. PIGF представляет собой гетеродимерный гликопротеин с молекулярной массой 50 кДа, включающий 149 аминокислот. В настоящее время известно несколько изоформ (PIGF-1, PIGF-2, PIGF-3), отличающихся наличием пептидной цепи на карбоксильном конце молекулы [8, 9]. За синтез матричной РНК PIGF у человека отвечает ген, расположенный в 13-й хромосоме. Основными клиническими проявлениями мутаций в гене PIGF, приводящими к уменьшению синтеза и биодоступности PIGF, являются нарушения ангиогенеза и артериогенеза при разных патологических состояниях, таких как рост и прогрессирование опухолей, заживление ран. Биологическая роль PIGF до конца не выяснена, но уже сейчас имеется большое количество данных, позволяющих считать, что этот фактор участвует в инициации воспалительного процесса в сосудистой стенке; это связано с привлечением из кровотока циркулирующих моноцитов и макрофагов в зону повреждения или в область атеросклеротической бляшки, а также с усилением пролиферации гладкомышечных клеток и стимуляцией макрофагов к выбросу хемоаттрактантного макрофагального белка MCP-1 и фактора некроза опухолей альфа (ФНО α) [6]. Показано, что PIGF повышает уровень мРНК провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-8, а также других сосудистых эндотелиальных факторов роста. Кроме того, PIGF способствует дифференцировке стволовых клеток-предшественников эндотелиоцитов и выбросу их из красного костного мозга [10].

Целью исследования явилось изучение PIGF в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Пациенты и методы

Исследование основано на результатах наблюдения за 78 лицами (36 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 24 лет до 81 года (в среднем $61,6 \pm 13,1$ года). У 19 больных был инфаркт миокарда, у 23 – нестабильная стенокардия, у 23 – стабильная стенокардия напряжения, у 13 пациентов не было клинических признаков ИБС.

Диагноз инфаркта миокарда основывался на выявлении характерных клинических признаков (ангинозные боли в грудной клетке продолжительностью 30 мин и более), повышении уровней в крови КФК МВ и тропонина Т, а также характерных для инфаркта миокарда изменений ЭКГ. У всех больных нестабильной стенокардией наблюдалось снижение толерантности к нагрузке и появление приступов стенокардии в покое, но отсутствовали стойкие изменения сегмента ST или зубца Т, повышения уровней КФК и тропонина Т. Диагноз стабильной стенокардии напряжения основывался на выявлении типичных приступов стенокардии, возникающих при физической нагрузке, купирующихся приемом нитроглицерина, и появлении ишемических изменений ЭКГ при проведении пробы с физической нагрузкой. В исследование не включались пациенты, перенесшие острые, инфекционные или аллергические заболевания менее чем за 4 нед до настоящей госпитализации, а также больные с печеночной и почечной недостаточностью, лица моложе 20 лет и беременные.

Все больные оставались под наблюдением в течение не менее двух лет. Оценивались конечные точки: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, развитие инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке.

У всех обследуемых лиц в течение первых суток после госпитализации определялись уровни плацентарного фактора роста PIGF, интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), неоптерина, гаптоглобина и гомоцистеина.

Для определения лабораторных показателей образцы венозной крови у больных брались утром между 8 и 10 часами натощак. Исследуемые образцы центрифугировали при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 20°C; плазму отбирали и хранили при температуре –20°C.

Концентрации в PIGF определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов производства «R&D diagnostics» (США); концентрацию ИЛ-6 определяли методом иммуноферментного анализа с применением набора реагентов производства «Bender Medsystems» (Австрия); концентрацию неоптерина определяли методом иммуноферментного анализа при помощи набора реагентов производства «IBL» (Германия); концентрация гомоцистеина определялась методом иммуноферментного анализа с использованием реагентов «Axis-Shield AS» (Норвегия, Германия). Высококочувствительное определение содержания С-реактивного белка в плазме крови осуществляли методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате («Orion Diagnostics», Финляндия); концентрация гаптоглобина определялась также при помощи иммунотурбидиметрии в микропланшетном формате с использованием специфических реагентов производства «Artec diagnostics nv» (Бельгия).

Концентрацию С-реактивного белка определяли методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением в микропланшетном формате («Orion Diagnostics», Финляндия). Оптическую плотность измеряли при температуре 37°C с помощью фотометра для микропланшетов FL 600. Определение всех лабораторных показателей выполнялось слепым методом: сотрудники лаборатории не имели информации о диагнозе и клиническом статусе больных.

Измерение толщины комплекса интима–медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) производилось при помощи дуплексного сканирования сосудов шеи с использованием линейных датчиков (7,5–10 МГц). ТИМ ОСА измеряли по задней стенке общей сонной артерии на расстоянии 1,5–2 см ниже области бифуркации.

Результаты исследований обрабатывались с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов PASW Statistics 17.0 (SPSS Inc.). Для оценки межгрупповых различий по уровням маркеров в крови использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни; оценка корреляционной связи количественных признаков производилась с использованием метода ранговой корреляции Кендалла. Анализ выживаемости выполнялся по методу Каплана–Мейера, для сравнительной оценки выживаемости использовался логранговый метод.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 78 включенных в исследование пациентов у 19 больных был диагностирован инфаркт миокарда, у 23 – нестабильная стенокардия и у 23 – стабильная стенокардия напряжения II–III функциональных классов, у 13 пациентов клинических признаков ИБС выявлено не было. В группе больных инфарктом миокарда у 15 больных был стойкий подъем сегмента ST более чем на 2 мм в двух и более отведениях (у 8 больных был инфаркт миокарда передней стенки и у 7 – нижней стенки). У 4 больных был инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. Ни у кого из этих больных реваскуляризации миокарда не проводилось. У всех больных нестабильной стенокардией отмечались приступы стенокардии в покое, отсутствовали изменения конечной части желудочковых комплексов на ЭКГ, в крови не было повышения уровней КФК и тропонина Т. Среди больных стабильной стенокардией у 15 был II функциональный класс, у 8 – III функциональный класс стенокардии напряжения.

Пациенты, у которых не было выявлено признаков ИБС, по сравнению с остальными были моложе, имели меньший

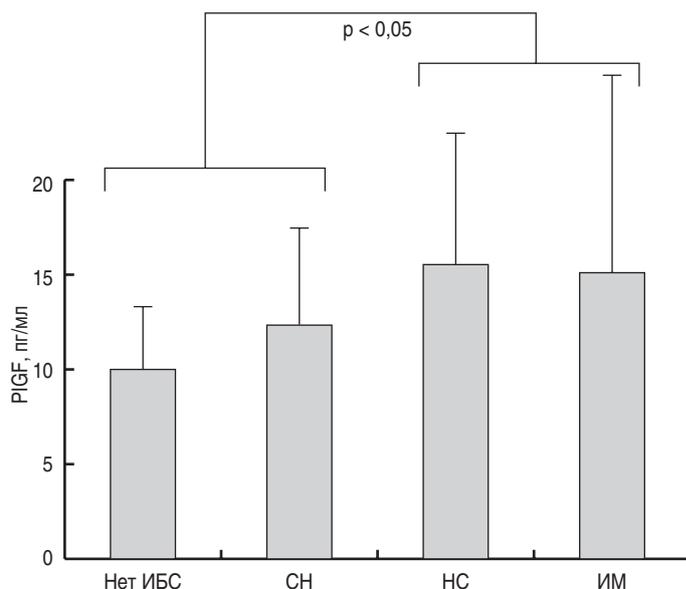


Рис. 1. Уровни PIGF у больных с разными формами ИБС и у лиц без ИБС (различия в подгруппах оценивались при помощи U-критерия Манна–Уитни).

индекс массы тела, более низкие уровни липидов в крови, меньшую среднюю толщину комплекса интима–медиа общей сонной артерии; среди них не было больных сахарным диабетом (см. таблицу).

При госпитализации в течение первых суток у больных брались анализы крови и определялись уровни PIGF и других биохимических маркеров в крови (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6, неоптерина, гаптоглобина, гомоцистеина). Значения уровней PIGF, определяемые в крови при госпитализации больных, находились в интервале от 7 до 50 пг/мл, в среднем $14,3 \pm 1,1$ пг/мл. Медиане распределения соответствовало значение 8 пг/мл, верхней границе первого квартиля распределения соответствовало значение 7,5 пг/мл, верхней границе третьего квартиля – 20,5 пг/мл. У 10 обследуемых уровни PIGF в крови были ниже порога чувствительности метода (< 7 пг/мл).

У практически здоровых лиц, у больных стабильной стенокардией напряжения, больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда уровни PIGF в крови составили $7,5 \pm 1,6$ пг/мл, $10,5 \pm 1,5$ пг/мл, $12,5 \pm 1,6$ пг/мл и $16,8 \pm 2,5$ пг/мл соответственно. При этом у больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда уровни PIGF были достоверно выше, чем у больных стабильной стенокардией напряжения и у лиц без признаков ИБС (рис. 1).

Таблица. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Нет признаков ИБС	Стенокардия напряжения	Нестабильная стенокардия	Инфаркт миокарда
Количество (n)	13	23	23	19
Пол (муж/жен)	5/9	8/13	12/11	11/9
Возраст, годы	$40,6 \pm 15,5$ (24–81)	$63,3 \pm 11,2$ (43–78)	$65,6 \pm 9,7$ (41–80)	$63,5 \pm 9,2$ (42–75)
Индекс массы тела, кг/м ²	$24,1 \pm 3,3$	$27,6 \pm 4,7$	$28,8 \pm 2,3$	$28,2 \pm 5,4$
ТИМ ОСА, мм	$0,46 \pm 0,44$	$1,12 \pm 0,37$	$1,11 \pm 0,38$	$1,03 \pm 0,36$
ИМ в анамнезе	0	8	6	4
ФВ ЛЖ, %	$67,1 \pm 18,2$	$64,4 \pm 18,5$	$66,5 \pm 10,2$	$52,8 \pm 16$
АГ	3	7	6	8
СД2	0	6	3	3
ОХс, ммоль/л	$4,6 \pm 2,6$	$7,4 \pm 1,6$	$6,9 \pm 1,3$	$6,6 \pm 1,4$

ИМ – инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АГ – артериальная гипертония, СД2 – сахарный диабет 2 типа, ОХс – общий холестерин

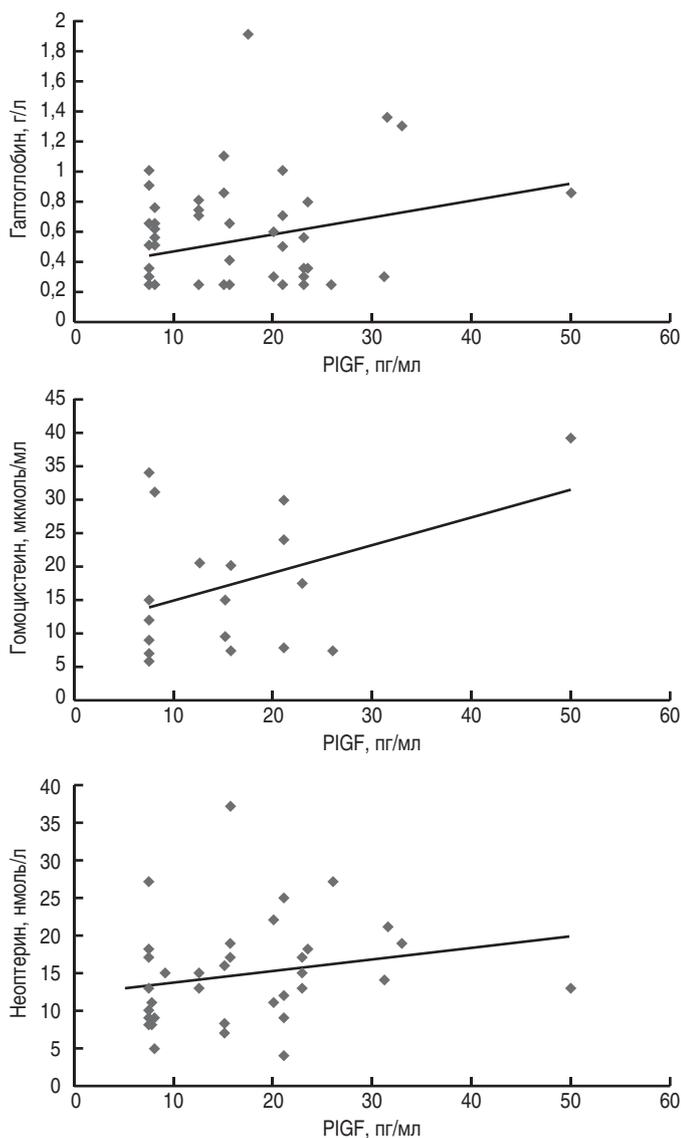


Рис. 2. Связь уровней PIGF и гаптоглобина ($n = 67$), гомоцистеина ($n = 20$) и неоптерина ($n = 37$).

Уровни PIGF в крови не зависели от возраста и пола исследуемых лиц, индекса массы тела, среднего уровня систолического и диастолического АД, сахарного диабета 2 типа, наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения. Не было выявлено зависимости между уровнями PIGF и уровнями С-реактивного белка и интерлейкина-6.

Выявлена слабая положительная связь между уровнями PLGF и гаптоглобина ($\tau_b = 0,34, p = 0,03$), гомоцистеина ($\tau_b = 0,48, p = 0,03$) и неоптерина ($\tau_b = 0,31, p = 0,05$) (рис. 2).

Анализ показал, что у больных с низкими (7,5 пг/мл и меньше) и средними (от 7,6 до 20,5 пг/мл) уровнями PIGF в крови толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии не различается, но достоверно меньше, чем у больных с высокими (более 20,5 пг/мл) уровнями PIGF в крови ($0,95 \pm 0,15$ против $0,98 \pm 0,17$ против $1,25 \pm 0,18$ мм соответственно) (рис. 3).

В группе пациентов без ИБС нежелательных событий в течение периода наблюдения не отмечалось. Для изучения связи уровней PIGF в крови и отдаленного прогноза больные

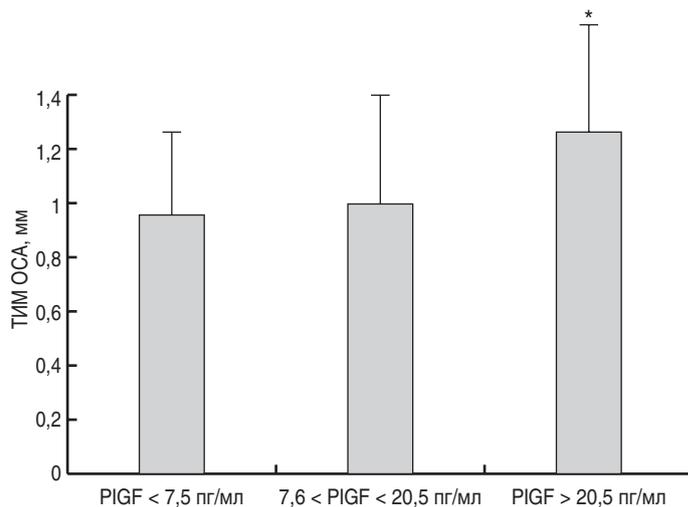


Рис. 3. Связь уровней PIGF в плазме крови и ТИМ ОСА. * $p < 0,05$ по сравнению с другими подгруппами. Различия в подгруппах оценивались при помощи U-критерия Манна-Уитни.

с ИБС были разделены на 3 подгруппы. В состав 1-й подгруппы вошли больные с уровнями PIGF в крови 7,5 пг/мл и ниже, во 2-ю – больные с уровнями PIGF в крови от 7,6 до 20,5 пг/мл (верхняя граница третьего квартиля распределения значений уровней PIGF в крови) и в 3-ю подгруппу – больные с уровнями PIGF в крови более 20,5 пг/мл. Среди больных из 1-й подгруппы с низким уровнем PIGF в крови нежелательные события (внезапная смерть, прогрессирование стенокардии, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда) отмечались у 3 из 26 больных, во 2-й подгруппе со средними уровнями PIGF в крови вышеуказанные нежелательные события отмечались у 4 из 18 больных и в 3-й подгруппе с высокими уровнями PIGF в крови подобные нежелательные события отмечались у 8 больных из 21. В 1-й, 2-й и 3-й подгруппах средняя продолжительность периода до наступления нежелательных событий составила 1038 ± 56 дней (95% ДИ: 927–1148 дней), 729 ± 55 дней (95% ДИ: 621–837 дней) и 578 ± 63 дня (456–700 дней) соответственно; все различия статистически достоверны. Сравнение кривых выживаемости в исследуемых подгруппах при помощи логрангового метода показал, что прогноз у больных с низкими уровнями PIGF в крови достоверно лучше, чем у больных с высокими уровнями в крови этого маркера ($p = 0,038$) (рис. 4).

Результаты проведенного исследования показали, что у больных с ИБС уровни плацентарного фактора роста PIGF в крови являются фактором, связанным с прогнозом. Так, уровни PIGF в крови выше 20,5 пг/мл свидетельствуют о более неблагоприятном прогнозе в течение ближайших двух лет по сравнению с таковыми у больных с низкими ($< 7,5$ пг/мл) уровнями этого маркера в крови. Уровни этого маркера в крови не зависели от «традиционных» факторов риска, его определение может дать дополнительную информацию о вероятности развития вышеуказанных нежелательных событий.

Ранее были опубликованы данные, свидетельствующие о связи повышенных уровней PIGF с неблагоприятным прогнозом. Однако опубликованные исследования проводились с участием больных нестабильной стенокардией и период

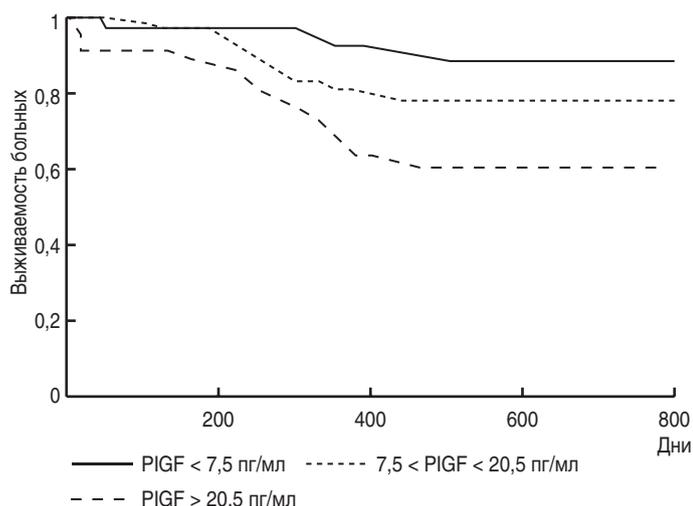


Рис. 4. Выживаемость больных с разными уровнями PIGF в крови.

наблюдения был непродолжительным. Так, в исследовании С. Neeschen et al. у больных, госпитализированных с клиническими признаками нестабильной стенокардии, при поступлении определялись уровни PIGF в плазме крови. Результаты исследования показали, что у больных с уровнем PIGF более 27 пг/мл риск смерти или нефатального инфаркта миокарда в течение последующих 30 дней оказался существенно выше, чем у больных с низкими уровнями этого маркера. Более того, многовариантный анализ показал, что повышенный уровень PIGF в плазме был предиктором риска, независимым от тропонина Т [11].

При изучении прогноза у исследуемых больных с ИБС учитывались смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и снижение переносимости физической нагрузки, — события, появление которых связано с разрывом, эрозией или увеличением размеров атеросклеротических бляшек [12]. В патогенезе подобных изменений в атеросклеротических бляшках важная роль принадлежит активации воспаления, увеличению образования воспалительными клетками металлопротеиназ, разрушающих межклеточный матрикс, и кровоизлияниям в сосудистой стенке. Все эти процессы наблюдаются при усилении неоангиогенеза, маркером которого является PIGF [12].

PIGF относится к группе сосудистых эндотелиальных факторов роста, к которой также принадлежат VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C и VEGF-D. Биологическое действие этих факторов роста обусловлено их воздействием на три вида рецепторов, относящихся к группе рецепторов, функционально связанных с тирозинкиназой, — VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. PIGF и VEGF-B связываются исключительно с рецепторами первого типа — VEGFR-1, которые в литературе обозначаются также как flt-1 [13].

Показано, что PIGF способен инициировать неоангиогенез в артериальной стенке путем привлечения моноцитов/макрофагов и стимуляции клеток воспаления, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток к выбросу хемоаттрактантов, провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ. Так, в исследовании, проведенном F. Pipp et al., было выявлено, что введение PIGF на протяжении 7 дней кроли-

кам после перевязывания бедренной артерии приводило к появлению новых мелких артерий и усилению коллатерального кровотока и действие PIGF сопровождалось активацией нейтрофилов и макрофагов в зоне ишемии. Если у лабораторного животного подавить способность моноцитов к активации, артериогенный эффект PIGF не наблюдается. Точно так же действие препаратов PIGF не обнаруживается в моделях *in vitro* [14].

Как показывают результаты патологоанатомических исследований, в участках атеросклеротической бляшки, наиболее склонных к разрыву, отмечается повышенное количество новообразованных микрососудов [15], макрофагов, геморагий и истончения покрышки атеросклеротической бляшки [16]. Экспериментальное подтверждение того, что неоангиогенез является одним из факторов, приводящих к развитию и прогрессированию атеросклероза, было получено в экспериментальных исследованиях на мышцах с гиперхолестеринемией и генетическим дефицитом аполиipoproteина E. Так, K.S. Moulton et al. наблюдали, что введение ингибиторов ангиогенеза ангиостатина, эндостатина и TNP-470 достоверно уменьшало объем атеросклеротических бляшек [17]. Также в исследованиях на мышцах с генетически обусловленным дефицитом Apo E было показано, что введение препаратов, содержащих PIGF, приводит к раннему развитию атеросклероза, в то время как введение блокаторов рецепторов к VEGFR-1 (flt-1), наоборот, замедляло развитие атеросклероза [18]. При этом отмечено, что у мышей с двойным дефицитом Apo E и PIGF атеросклероз развивался позже и степень атеросклеротического поражения была меньше, чем у мышей с дефицитом только в гене Apo E [19]. Важно отметить, что антиатеросклеротическое действие анти-VEGFR-1 антител было обусловлено не только подавлением неоваскуляризации в атеросклеротической бляшке.

Помимо сосудистой стенки, рецепторы VEGFR-1 были найдены на поверхности плюрипотентных стволовых клеток в костном мозге. Активация этих рецепторов приводит к повышению генерации провоспалительных клеток, которые, поступая из костного мозга в кровь, участвуют в патогенезе различных воспалительных заболеваний. Моноклональные антитела против VEGFR-1 подавляли мобилизацию и выход предшественников миелоидных клеток из костного мозга в кровь и уменьшали количество лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы VEGFR-1, в зоне воспаления и частичным подавлением активации клеток миелоидного ряда. При этом блокада рецепторов VEGFR-1 приводит не только к выраженному противовоспалительному эффекту, но и к снижению гемопоэза.

Нами была выявлена положительная корреляция между уровнями PIGF и гаптоглобина. Гаптоглобин является белком с антиоксидантной активностью и играет важную роль в регуляции воспалительного ответа острой фазы. Основная функция гаптоглобина заключается в связывании свободного гема, образующегося при разрушении эритроцитов и обладающего повреждающим и выраженным проатерогенным действием на сосудистую стенку [20]. Не исключено, что активация неоангиогенеза, сопровождающегося мелкими кровоизлияниями, является стимулом к повышенному синтезу гаптоглобина.

В исследовании также была выявлена положительная статистическая достоверная корреляция между уровнями PIGF и неоптерина в плазме крови. Являясь производным птеридина, неоптерин образуется в результате метаболизма гуанозин-трифосфата и является прекурсором для синтеза биоферина. Показано, что неоптерин является высокоспецифичным и высокочувствительным маркером активации макрофагов, которые вырабатывают его в ответ на стимуляцию интерфероном гамма. Повышение содержания неоптерина в биологических жидкостях (крови, моче, слюне) свидетельствует об активации клеточного иммунитета [21].

Таким образом, выявленная нами связь между уровнями PIGF и неоптерина может объясняться повышенной активностью макрофагов у лиц с более высокими уровнями PIGF [22]. Как показали S.K.Selvaraj et al., PIGF оказывает прямое действие на моноциты, активируя их посредством рецепторов VEGFR-1 (flt-1). Активация этих рецепторов на поверхности моноцитов приводит к активации моноцитарной PI3 киназы, что вызывает повышение выброса провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ, обладающих способностью дестабилизировать атеросклеротическую бляшку [23].

В нашем исследовании обнаружена положительная корреляционная связь между уровнями PIGF в плазме крови и толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Толщина этого комплекса является интегральным показателем, отражающим ремоделирование артериальной стенки. Степень утолщения комплекса интима-медиа коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза [24]. В подгруппе обследуемых нами лиц с высокими уровнями PIGF (>20,5 пг/мл) средняя величина ТИМ ОСА составила $1,25 \pm 0,18$ мм, в то время как у лиц с более низкими уровнями этого маркера величина ТИМ ОСА была существенно меньше ($0,95 \pm 0,15$ мм и $0,98 \pm 0,16$ мм у больных с PIGF < 7,5 пг/мл и при уровне PIGF от 7,6 до 20,5 пг/мл соответственно). Это может свидетельствовать об участии PIGF и, вероятно, неоангиогенеза в процессах ремоделирования артериальной стенки при атеросклерозе. Эти данные соответствуют наблюдениям H.M.Kwon et al., обнаруживших сильную корреляционную зависимость между количеством *vasa vasorum* и толщиной стенок коронарных артерий [25].

Вопрос о роли процесса неоангиогенеза в патогенезе ишемической болезни сердца на сегодняшний день очень актуален в связи с тем, что, с одной стороны, делаются попытки создания лекарственных препаратов на основе факторов роста, которые стимулировали бы рост кровеносных сосудов и усиление коллатерального кровотока в ишемизированном миокарде, а с другой стороны, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что факторы неоангиогенеза обладают проатерогенным действием и могут способствовать прогрессированию и разрыву атеросклеротической бляшки [25]. Как было показано в различных экспериментальных исследованиях, неоангиогенез является сложным многоступенчатым процессом и на каждой стадии могут участвовать различные регуляторные факторы и механизмы. Возможно, действие PIGF не ограничивается только участием в неоартериогенезе. Так, рецепторы к PIGF VEGFR-1 были обнаружены не только в стенках кровеносных сосудов, но и в костной, нервной тканях, органах дыха-

ния, тканях почек и репродуктивной системы, а также в красном костном мозге [6].

Заключение

Таким образом, плацентарный фактор роста PIGF, играющий роль первичного воспалительного медиатора неоангиогенеза, является маркером, участвующим в ключевых механизмах, приводящих к дестабилизации атеросклеротической бляшки; определение его уровней в крови будет способствовать выявлению лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Литература

1. Мишнев О.Д., Шевченко О.П., Лысова Н.Л. и др. Патологоанатомическая характеристика легкоранимой атеросклеротической бляшки и методы ее визуализации // Мед. визуализация. – 2006. – №2. – С.111–117.
2. Шевченко О.П., Шевченко А.О., Кочетова Е.В. и соавт. Атеротромбоз: активность воспаления и эндогенной деструкции у больных ИБС // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2006. – № 5;6 (приложение). – С.427–428.
3. Мишнев О.Д., Шевченко О.П., Шевченко А.О. и соавт. Патогенез острого коронарного синдрома: системность и мультифокальность изменений при атеротромбозе // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2006. – № 5;6 (приложение). – С.240–241.
4. Tenaglia A.N., Peters K.G., Sketch M.H. et al. Neovascularization in atherectomy specimens from patients with unstable angina: implications for pathogenesis of unstable angina // Am. Heart J. – 1998. – V.135. – P.10–14.
5. Шевченко А.О., Шевченко О.П., Орлова О.В. и др. Неоангиогенез и коронарный атеросклероз: диагностическое значение нового биохимического маркера – плацентарного фактора роста PLGF у больных ИБС // Кардиология. – 2005. – № 5. – С.17.
6. Tjwa M., Lutun A., Autiero M. et al. VEGF and PIGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis // Cell Tissue Res. – 2003. – V.314. – P.5–14.
7. Шевченко О.П., Шевченко А.О., Орлова О.В. и соавт. Клиническое применение определения плацентарного фактора роста PLGF, маркера неоангиогенеза, у больных ишемической болезнью сердца // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2006. – № 5;6 (приложение). – С.426.
8. Bjordahl M., Cao R., Eriksson A. et al. Blockage of VEGF-induced angiogenesis by preventing VEGF secretion // Circ. Res. – 2004. – № 94. – P.1443–1450.
9. Шевченко А.О. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки // Клини. лаб. диагностика. – 2006. – №6. – С.23–34.
10. Cao Y., Ji W.R., Qi P. et al. Placenta growth factor: identification and characterization of a novel isoform generated by RNA alternative splicing // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1997. – № 235. – P.493–498.
11. Heeschen C., Dimmeler S., Fichtlscherer S. et al. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain // JAMA. – 2004. – №291. – P.435–441.
12. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes // Circulation. – 1995. – № 91. – P.2844–2850.
13. Simons M. Angiogenesis: where do we stand now? // Circulation. – 2005. – №111. – P.1556–1566.
14. Pipp F., Heil M., Issbrucker K. et al. VEGFR-1-selective VEGF homologue PIGF is arteriogenic: evidence for a monocyte-mediated mechanism // Circ. Res. – 2003. – № 92(4). – P.378–385.
15. O'Brien E.R., Garvin M.R., Dev R. et al. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques // Am. J. Pathol. – 1994. – №145. – P.883–894.

16. Moreno P.R., Purushothaman K.R., Fuster V. et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability // *Circulation*. – 2004. – № 110. – P.2032–2038.
17. Moulton K.S., Vakili K., Zurakowski D. et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2003. – № 100. – P.4736–4741.
18. Lutun A., Tjwa M., Moons L. et al. Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Fit1 // *Nat. Med.* – 2002. – № 8. – P.831–840.
19. Khurana R., Moons L., Shafi S. et al. Placental growth factor (PlGF) promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation // *Circulation*. – 2005. – №111. – P.2828–2836.
20. Melamed-Frank M., Lache O., Enav B.I. et al. Structure/function analysis of the anti-oxidant properties of haptoglobin // *Blood*. – 2001. – № 98. – P.3693–3698.
21. Gupta S., Fredericks S., Schwartzman R.A. et al. Serum neopterin in acute coronary syndromes // *Lancet*. – 1997. – № 349. – P.1252.
22. Семенова А.Е., Шевченко А.О., Арапханова З.С. и соавт. Неоптерин коррелирует с тяжестью хронической сердечной недостаточности // *Вестн. РГМУ*. – 2005. – № 3 (42). – С.24–25.
23. Selvaraj S.K., Giri R.K., Perelman N. et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor // *Blood*. – 2003. – №102. – P.1515.
24. Kwon H.M., Sangiorgi G., Ritman E.L. et al. Adventitial vasa vasorum in balloon-injured coronary arteries: visualization and quantitation by a microscopic three-dimensional computed tomography technique // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – № 32. – P.2072–2079.
25. Celletti F.L., Waugh J.M., Amabile P.G. et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression // *Nat. Med.* – 2001. – №7. – P.425–429.

Информация об авторах:

Шевченко Алексей Олегович, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 107143, Москва, Открытое ш., квартал 40
Телефон: (499) 167-2591

Эль Брустани Сана, аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии последипломного образования
Адрес: 117042, Москва, ул. Баррикадная, 2/1
Телефон: (499) 190-5341

Гинзбург Леонид Моисеевич, врач-кардиолог Люберецкой районной больницы №1
Адрес: 140050, Московская область, Люберецкий р-н, пос. Красково, ул. К. Маркса, 90
Телефон: (495) 557-2118

Слесарева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 107143, Москва, Открытое ш., квартал 40
Телефон: (499) 167-2591

Шин Елена Валерьевна, аспирант кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 107143, Москва, Открытое ш., квартал 40
Телефон: (499) 167-2591

Природова Ольга Федоровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии ФУВ Российского государственного медицинского университета
Адрес: 107143, Москва, Открытое ш., квартал 40
Телефон: (499) 167-2591

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ**Иммуноглобулин G-антитела при иммунной гепарининдуцированной тромбоцитопении 2 типа**

Гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ) является одним из осложнений гепаринотерапии. Клиническое значение имеет ГИТ 2 типа, в основе которой лежит иммунная реакция, приводящая к активации и агрегации тромбоцитов с высвобождением веществ с прокоагулянтной активностью, а также к активации эндотелия с образованием тканевого тромбопластина. Подобная стимуляция свертывающей системы крови значительно повышает риск тромбообразования, поэтому тромбоцитопения и наличие тромбозов определяют клиническую картину и исход заболевания. Несмотря на снижение числа тромбоцитов и применение гепарина, у пациентов с этим синдромом повышается риск тромбоза. Иногда пациенту с ГИТ требуется срочная операция на сердце или сосудах, и в этой ситуации возникает проблема применения альтернативных антикоагулянтов.

Иммуноглобулин G-аутоантитела формируют комплекс с гепарином и тромбоцитарным фактором 4 (PF4) в кровеносном русле. Fc-фрагментом антитела связываются с FcγIIa-рецептором на поверхности тромбоцитов, что приводит к их активации. Затем формируются микрочастицы из тромбоцитов, которые инициируют образование сгустков крови, концентрация тромбоцитов в результате снижается. Образование антител к комплексу PF4 – гепарин часто наблюдается у пациентов, получающих гепарин, но не у всех из них развивается тромбоцитопения или тромбоз. Это явление называют «эффектом айсберга».

В настоящее время применяют дополнительные методы лабораторной диагностики ГИТ, в том числе иммуноферментное определение антител. Лечение ГИТ предусматривает немедленную отмену гепарина, а в большинстве случаев – проведение альтернативной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии. Особое значение следует придавать профилактике ГИТ и ее осложнений. ГИТ является нечастой, но важной проблемой для анестезиологов из-за срочности и сложности ведения пациентов. Интраоперационное применение гепарина может запускать образование антител ГИТ и иногда даже приводить к ГИТ с «поздним началом». Острая остановка дыхания или сердца после болюсного введения гепарина или острый внезапный эпизод интраоперационного образования «белых сгустков» предполагает диагноз ГИТ с быстрым началом, особенно если пациент в это время получает гепарин. Есть несколько подходов к ведению пациентов при операциях на сердце или сосудах с острой или перенесенной ГИТ, поэтому выбор лечения зависит от опыта врача и возможностей мониторинга. Через несколько месяцев после острой ГИТ и особенно в ситуации, когда антитела ГИТ больше не определяются, возможно применение гепарина для интраоперационной антикоагуляции.